

TREBA LI LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE KOD MUŠKARACA BITI RAZLIČITO OD LIJEČENJA KOD ŽENA?

Marijana Jazvić, Marija Miletić, Željko Soldić, Nina Dabelić, Ante Bolanča

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Zagreb

Sažetak

Karcinom dojke (KD) u muškaraca relativno je rijetka bolest, a najčešće zahvaća muškarce starije životne dobi. Sve više studija potvrđuje razlike u biološkim, odnosno patohistološkim i molekularnim osobinama KD-a u muškaraca u usporedbi s karcinomom ženske dojke ukazujući na moguće značajne razlike u karcinogenezi. Većina do sada objavljenih rezultata sugerira manju biološku agresivnost karcinoma muške dojke (manji tumorski gradus, niži proliferacijski indeks, povećanu ekspresiju hormonskih receptora, manji postotak HER2 pozitivnih tumora) u odnosu na istu bolest u žena.

Limitirani smo brojem kliničkih studija koje bi dale odgovor na pitanje koje je optimalno liječenje tih bolesnika, a trenutačna strategija liječenja temelji se na rezultatima randomiziranih studija KD-a u žena. U liječenju se primjenjuju isti modaliteti kao i kod žena. Liječenje lokalizirane bolesti najčešće započinje modificiranom radikalnom mastektomijom s biopsijom limfnog čvora čuvara (SLNB) i/ili aksilarnom disekcijom, nakon čega, ovisno o nalazu, slijedi adjuvantna radioterapija i sustavna terapija. Indikacije za primjenu adjuvantne radioterapije, kemoterapije i imunoterapije istovjetne su kao i kod ranog KD-a u žena. Zlatni standard adjuvantne hormonske terapije KD-a u muškaraca jest tamoksifen. Primjena aromataznih inhibitora u liječenju tih bolesnika dvojbena je, no usprkos oprečnim rezultatima aromatazni inhibitori ostaju kao metoda izbora u kasnijim linijama liječenja, a najčešće se primjenjuju u kombinaciji s LHRH agonistom.

Iako je riječ o relativno rijetkoj bolesti, ne smijemo zanemariti činjenicu da je broj oboljelih muškaraca u porastu, a svijest muškaraca o toj bolesti puno je manja nego kod žena.

Ključne riječi: karcinom dojke u muškaraca; hormonska terapija; tamoksifen.

Uvod

Karcinom dojke (KD) u muškaraca relativno je rijetka bolest. Incidencija iznosi 1 na 100.000 stanovnika, što čini manje od 1% svih malignih tumora u muškaraca [1]. Prema najnovijim podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine, od karcinoma dojke oboljele su 2.772 osobe (2.748 žena i 24 muškarca), a od KD-a je umrlo 1.038 žena [2]. Karcinom dojke se u muškaraca javlja uglavnom u starijoj životnoj dobi s prosječnom pojavnosti između 60. i 70. godine života.

Jasan uzrok nastanka nije poznat, no – kao i kod žena – mogu se identificirati određeni rizični čimbenici povezani s hormonskim promjenama kao što su: debljina, gladovanje, ginekomastija, testikularni poremećaji (nespušteni testisi, upalne bolesti testisa ili pak ozljede testisa) te bolesti jetre i bubrega. Klinefelterov sindrom povećava rizik za KD pedeset puta u odnosu na opću populaciju [3]. Između 15 i 20% oboljelih muškaraca ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za karcinom dojke i karcinom jajnika. Među muškarcima nosiocima BRCA2 mutacije očekivani rizik za karcinom dojke iznosi 5 – 10%, dok među nosiocima BRCA1 mutacije rizik nije tako izražen i iznosi 1 – 5% [4].

Najčešći klinički simptom jest pojava unilateralne bezbolne kvržice ispod bradavice. Tumor nerijetko egzulcerira zbog manje količine tkiva dojke u muškaraca. Metode dijagnostičke obrade koje se koriste kod muškaraca istovjetne su onima koje se koriste i kod žena, a uključuju: klinički pregled, ultrazvuk, mamografiju, citološku punkciju i biopsiju.

Karcinom dojke u muškaraca moramo razlikovati od čestih i bezopasnih promjena koje daju sličnu kliničku sliku. Adolescentni tip benigne hipertrofije dojke, koji se javlja u pubertetu, pojavljuje se u obliku subareolarne diskoidne mase. Ginekomastija, koja se javlja u kasnim tinejdžerskim godinama, mekana je, simetrična, diskoidna, često obostrana infiltracija kože. U starijih bolesnika karcinom dojke treba razlikovati od sesilnog tipa benigne hipertrofije dojke, koja se često nakon nekoliko mjeseci povuče [5]. U diferencijalnoj dijagnozi dolazi u obzir i metastatski karcinom iz nekog drugog sjela (npr. prostate i pluća). Najčešći histopatološki tip jest duktalni karcinom, koji se javlja u više od 90% karcinoma dojke u muškaraca, dok se lobularni karcinom, zbog anatomske strukture dojke, u muškaraca javlja vrlo rijetko [6].

Sveukupno preživljenje lošije je nego u žena, a objašnjenje pronalazimo u nekoliko činjenica. Muška je dojka znatno manja od ženske i zloćudni tumor brže zahvati kožu i prsnu stijenku, što ga već u samom početku svrstava u uznapredovali tumor s neizvjesnijom prognozom [7]. Važno je primijetiti da je svijest muškaraca o toj bolesti puno manja nego kod žena, a muškarci se javljaju liječniku u kasnijoj fazi, kada je bolest najčešće već proširena.

Dosadašnje spoznaje

Napredovanjem molekularne onkologije omogućeno je genetičko profiliranje svakog pojedinog tumora, a u karcinomu dojke učinjeni su veliki klinički pomaci.

Za razliku od KD-a u žena, podaci o biološkim i molekularnim značajkama KD-a u muškaraca su manjkavi, a rezultati istraživanja oprečni [8,9]. Nameće se logično pitanje: Je li karcinom muške dojke različit od karcinoma ženske dojke i, ako je tako, mogu li trenutno dostupni modaliteti liječenja u žena s karcinomom dojke sigurno biti ekstrapolirani muškarcima s karcinomom dojke?

Sve je više studija koje potvrđuju razliku u biološkim, odnosno patohistološkim osobinama KD-a u muškaraca u usporedbi s karcinomom ženske dojke, ukazujući na moguće značajne razlike u karcinogenezi [10,11]. Velika SEER studija (engl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results*) analizirala je podatke iz 17 registara za rak diljem Sjedinjenih Američkih Država. Registar daje podatke o tome da je u razdoblju 1973. – 2005. godine dijagnoza karcinoma dojke postavljena kod 835.000 žena i 5.494 muškarca. Rezultati deskriptivne analize SEER studije ukazuju na manju biološku agresivnost KD-a u muškaraca u odnosu na istu bolest u žena, iako je ta spoznaja kompromitirana višim stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Biološke karakteristike karcinoma dojke u muškaraca pokazale su manji tumorski gradus, niži proliferacijski indeks uz povećanu ekspresiju estrogenskih receptora. Istovremeno, u trenutku dijagnoze tumor je bio većeg promjera i češće je lokalno uznapredovao ili metastazirao [12].

Na *Simpoziju raka dojke* u San Antoniju održanom 2014. godine predstavljeni su prvi rezultati međunarodnog programa raka dojke u muškaraca (EORTC10085/TBCRC/BIG/ NABCG), u koji su uključena 1.473 bolesnika iz 93 onkološka centra u devet zemalja, a koji su liječeni u razdoblju između 1990. i 2010. godine. Rezultati deskriptivne analize bioloških karakteristika tumora podudarni su s rezultatima istraživanja SEER studije. Rezultati su pokazali da je veći postotak hormonski pozitivnih karcinoma dojke u muškaraca u odnosu na karcinom ženske dojke (99% ER pozitivni; 81,9% PR pozitivni; 96,9% androgen-receptor pozitivni), dok je postotak HER2 pozitivnih tumora bio manji (8,7%). Samo 0,3% karcinoma dojke bilo je trostruko negativno [13]. U trenutku postavljanja dijagnoze 57 bolesnika (5,1%) imalo je metastatsku bolest, u 48,5% bolesnika verificirana je T1 veličina primarnog tumora, a usprkos velikom postotku T1 tumora, samo 4% njih liječeno je pošteđnim kirurškim zahvatom. Oko trećine bolesnika (29,8%) postoperacijski je liječeno adjuvantnom kemoterapijom, polovina je postoperacijski primila adjuvantnu radioterapiju, a 76,8% nastavilo je liječenje adjuvantnom hormonskom terapijom [14].

Liječenje

Budući da se radi o relativno rijetkoj bolesti, limitirani smo brojem kliničkih studija koje bi dale odgovor na pitanje koje je optimalno liječenje tih bolesnika. Spoznaje uglavnom proizlaze iz kliničkog iskustva svakog liječnika i rezultata randomiziranih studija karcinoma dojke u žena koje su uključile manji broj muških bolesnika. Modaliteti liječenja koji se primjenjuju istovjetni su onima koji se koriste

kod žena, a uključuju: kirurško liječenje, radioterapiju, kemoterapiju, imunoterapiju i hormonsku terapiju.

Liječenje lokaliziranog KD-a najčešće započinje **kirurškim zahvatom**, nakon kojega, ovisno o nalazu, slijedi adjuvantna radioterapija i sustavna terapija [15]. Ako uspoređujemo kirurške pristupe kod različitih spolova, u muškaraca se najčešće izvodi modificirana radikalna mastektomija s biopsijom limfnog čvora čuvara (SLNB) i/ili aksilarnom disekcijom, dok je rjeđa kirurška opcija pošteđni operacijski zahvat sa SLNB-om i/ili aksilarnom disekcijom. Razlog tome pristupu jest činjenica da muškarci imaju daleko manje tkiva dojke nego žene, a pošteđni kirurški zahvat moguće je u ranom stadiju bolesti, koji se rijetko otkriva [15,16].

Iako postoji limitirani broj studija o primjeni postoperacijske, adjuvantne **radio-terapije** u muškaraca s karcinomom dojke, indikacije za njezinu primjenu istovjetne su kao i kod ranog KD-a u žena. Adjuvantna radioterapija dojke indicirana je nakon pošteđne operacije, a nakon radikalnog kirurškog zahvata indiciranost radioterapije ovisi o procjeni rizika lokalnog recidiva bolesti (veličina primarnog tumora, broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, starost i popratni komorbiditeti bolesnika) [15]. Primjena adjuvantne radioterapije smanjuje vjerojatnost lokoregionalnog povrata bolesti (približno za 2/3), a poboljšava i preživljenje visokorizičnih bolesnika [17]. Kod muškaraca se bolest češće dijagnosticira u višim stadijima te se adjuvantna radioterapija primjenjuje češće nego kod žena.

Primjena adjuvantne **kemoterapije** kod muškaraca s karcinomom dojke slijedi smjernice kao kod žena, a donosi se nakon uvida u status hormonskih receptora, HER2 status, proliferacijski indeks Ki-67 i status limfnih čvorova. Indikacije za adjuvantnu kemoterapiju uključuju: tumore histološkog gradusa 3, visoke vrijednosti indeksa Ki-67, negativne hormonske receptore, prekomjernu ekspresiju HER2 receptora, tumore nalik bazalnim stanicama te zahvaćenost više od tri aksilarna limfna čvora [15,16]. Adjuvantna **imunoterapija** predstavlja upotrebu trastuzumaba, humaniziranog monoklalnog protutijela, koji se veže na humani epidermalni čimbenik rasta (HER2), a koristi se u svih bolesnika čiji tumori pokazuju prekomjernu ekspresiju HER2 proteina. Posebnu pozornost treba posvetiti liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke (< 55%), starija dob [15,16,18].

Hormonska terapija (HT) zauzima važno mjesto u liječenju hormonski ovisnih tumora. Važnost hormonske terapije u liječenju karcinoma dojke u muškaraca prepoznata je još 1942., kada je primijenjena bilateralna orhidektomija kao prva opisana hormonska terapija u liječenju metastatskog karcinoma dojke s diseminacijom u kosti, uz pozitivan klinički i radiološki odgovor [19].

Hormonska terapija etablirana je u adjuvantnom i metastatskom liječenju KD-a u muškaraca na temelju više studija koje su uključile manji broj bolesnika [20-22].

Adjuvantna hormonska terapija indicirana je kod svih hormonski pozitivnih tumora, a **tamoksifen**, selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM, od engl. *Selective Estrogen Receptor Modulators*), okosnica je liječenja hormonski ovisnog karcinoma muške dojke. Nuspojave prilikom liječenja tamoksifenom javljaju se češće nego prilikom liječenja žena, a pojavljuju se u oko 60% bolesnika. Najčešće su nuspojave u muškaraca: valovi vrućine, debljina, depresija, impotencija, smanjen libido, a rjeđe se javljaju tromboembolijski incidenti [20].

Fulvestrant, selektivni snižavatelj ER-a (SERD, od engl. *Selective Estrogen Receptor Down-regulator*), ima svojstva pravog antagonista ER-a, a svoj učinak ostvaruje kompetitivnim vezanjem za ER. Na temelju rezultata manje retrospektivne studije fulvestrant se može primijeniti nakon progresije na tamoksifen u drugoj ili trećoj liniji i kod hormonski ovisnog karcinoma dojke u muškaraca [23,24].

Primjena **aromataznih inhibitora** (AI) u liječenju karcinoma dojke u muškaraca dvojbena je. Za razliku od adjuvantnog liječenja postmenopausalnih žena s hormonski pozitivnim karcinomom dojke kod kojih su AI terapija izbora, ne postoji studija koja bi potvrdila korist od adjuvantne primjene AI u muškaraca. Učinak estradiola na muški spolni sustav složen je. Većina cirkulirajućeg estradiola nastaje djelovanjem aromataza, uglavnom u Leydigovim stanicama testisa i nadbubrežnih žlijezda, ali 20% estrogena izlučuje se direktno iz testisa [25]. Aromatazni inhibitori blokiraju enzim aromatazu i konverziju androstendiona u estradiol te na taj način koče stvaranje perifernog estrogena. Budući da ne mogu blokirati testikularnu produkciju estrogena, njihova samostalna primjena nije dostatna te se najčešće koriste u kombinaciji s agonistom hormona koji stimulira izlučivanje luteinizirajućeg hormona (LHRH) [26]. Primjena LHRH agonista jedan je od oblika ablative terapije i alternativa je kirurškoj kastraciji. Najvažniji su predstavnici goserelin i leuprolid, a u najznačajnije neželjene nuspojave ubrajamo: napadaje vrućine, glavobolju, smanjenje libida i malaksalost [26,27]. Potrebno je istaknuti studiju Doyena i suradnika iz 2009. godine koja je ispitala učinkovitost primjene AI (anastrozol, letrozol, eksemestan) kod muškaraca s metastatskim karcinomom dojke, a nakon progresije na prethodno primijenjenu hormonsku terapiju ili kemoterapiju. U istraživanje je bilo uključeno svega 15 bolesnika, koji su liječeni u razdoblju 1999. – 2007. godine. U dva bolesnika (13%) postignut je kompletni odgovor, parcijalni odgovor postignut je u četiri bolesnika (27%), stabilna bolest u dvojice (13%), a progresija bolesti u sedam bolesnika (47%). Mjerene su razine estradiola u serumu ispitanika tijekom liječenja te je zabilježen njihov signifikantni pad [28]. Usprkos limitirajućim studijama i dvojbеним rezultatima, AI ostaju metoda izbora u kasnijim linijama liječenja, nakon progresije na tamoksifen, a najčešće se primjenjuju u kombinaciji s LHRH agonistom. Aromatazni inhibitori dobro se podnose, a najčešće su nuspojave: smanjenje libida, edemi ekstremiteta i depresija.

Hormonska terapija nezaobilazan je segment onkološkog liječenja hormonski ovisnog karcinoma dojke u muškaraca te ima velik potencijal u liječenju s ukupnom stopom odgovora od oko 50% [14].

Zaključak

Potrebna su daljnja istraživanja usmjerena prema boljem poznavanju bioloških i molekularnih značajki karcinoma dojke u muškaraca koja bi nam dala odgovor na pitanje koje je optimalno liječenje karcinoma muške dojke. Nadamo se da ćemo u budućnosti genskim profiliranjem raka dojke bolje upoznati tumore, tj. saznat ćemo koje osobine imaju, kako se ponašaju, na što reagiraju, a na što ne i koji su optimalni lijekovi koje trebamo primijeniti za koju vrstu tumora.

Muškarci se javljaju liječniku u kasnijoj fazi bolesti, kada je bolest najčešće već proširena. Potrebno je raditi na podizanju svijesti, kako o simptomima i čimbenicima rizika, tako i o potrebi korištenja adjuvantne terapije koja povećava stopu preživljenja bolesnika s karcinomom dojke.

Literatura

- [1] WEISS JR, i sur. Epidemiology of Male Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-6.
- [2] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
- [3] HULTBORN R, i sur. Prevalence of Klinefelter syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17:4293-7.
- [4] TAI YC, i sur. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4.
- [5] CARLSON HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):15-21.
- [6] ANDERSON WF, i sur. Male breast cancer: a population based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:232-9.
- [7] SOLDIĆ Ž, PAPE E, BOLANČA A, KUŠIĆ Z. Male breast cancer. *Acta Clin Croat* 1999;38:125-8.
- [8] ANDERSON WF, JATOL I, TSE J, ROSENBERG PS. Male Breast Cancer: A Population-Based Comparison With Female Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(2):232-9.
- [9] PISCUOGLIO S, i sur. The genomic landscape of male breast cancers. *Clin Cancer Res* 2016;22:4045-56.
- [10] WHITE J, i sur. Male Breast Carcinoma: Increased Awareness Needed. *Breast Cancer Res* 2011;13 (5):219.
- [11] JOHANSSON I, i sur. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:747-60.
- [12] ANDERSON WF, i sur. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1128-35.

- [13] CARDOSO F, i sur. Abstract S6-05: characterization of male breast cancer: first results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program. *Cancer Res* 2015;75:S6-05.
- [14] CARDOSO F, i sur. Abstract: Characterization of male breast cancer: results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29(2):405–17.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2018)
- [16] KORDE LA, i sur. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-22.
- [17] RUTQVIST LE, ROSE C, CAVALLIN-STAHN E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-45.
- [18] MAXUMIANO S, i sur. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs* 2016;30(2):75-862016.
- [19] KANTARJIAN H, YAP HY, HORTOBAGYI G, i sur. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Arch Intern Med* 1983;143:237-40.
- [20] RIBEIRO G, SWINDELL R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer* 1992;65: 252-4.
- [21] GOSS PE, i sur. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85:629-39.
- [22] FOGH S, i sur. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011;11:39-45.
- [23] MASCI G, i sur. Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: a case series. *Ann Oncol* 2011;22:985.
- [24] ZAGOURI F, i sur. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Ann Oncol* 2013;24(1):265-6.
- [25] MAURAS N, i sur. Estrogen suppression in males: Metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2370-7.
- [26] ZAGOURI F, i sur. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series. *Br J Cancer* 2013;108(11):2259-63.
- [27] EGGEMANN H, i sur. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465-70.
- [28] DOYEN J, i sur. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010;21(6):1243–5.